

## Long QT 증후군 한국인 환자의 분자유전학적 특성

계명대학교 의과대학 내과학교실,<sup>1</sup> 경북대학교 의과대학 내과학교실,<sup>2</sup> 영남대학교 의과대학 내과학교실,<sup>3</sup>  
고신대학교 의과대학 내과학교실,<sup>4</sup> 성균관대학교 의과대학 내과학교실,<sup>5</sup> 전남대학교 의과대학 내과학교실,<sup>6</sup>  
충남대학교 생물학과,<sup>7</sup> 계명대학교 생물학과<sup>8</sup>

현대우<sup>1</sup> · 김윤년<sup>1</sup> · 한성욱<sup>1</sup> · 조용근<sup>2</sup> · 신동구<sup>3</sup> · 차태준<sup>4</sup>  
이상민<sup>5</sup> · 김준수<sup>5</sup> · 조정관<sup>6</sup> · 유관희<sup>7</sup> · 유 민<sup>8</sup>

### Moleculogenetic Characteristics of the Patient with Long QT Syndrome in Korean

Dae-Woo Hyun, MD<sup>1</sup>, Yoon-Nyun Kim, MD<sup>1</sup>, Seong-Wook Han, MD<sup>1</sup>, Yong-Keun Jo, MD<sup>2</sup>,  
Dong-Gu Shin, MD<sup>3</sup>, Tae-Joon Cha, MD<sup>4</sup>, Sang-Min Lee, MD<sup>5</sup>, June-Soo Kim, MD<sup>5</sup>,  
Jeong-Gwan Cho, MD<sup>6</sup>, Kwan-Hee You, PhD<sup>7</sup> and Min Yoo, PhD<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Keimyung University, College of Medicine, <sup>2</sup>Kyungpook National University, College of Medicine,

<sup>3</sup>Yeungnam University, College of Medicine, <sup>4</sup>Kosin University, College of Medicine,

<sup>5</sup>Sungkyunkwan University, School of Medicine, <sup>6</sup>Chonnam National University, College of Medicine,

<sup>7</sup>Chungnam National University, Department of Biology, <sup>8</sup>Keimyung University, Department of Biology, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** Congenital long QT syndrome (LQTS) is a genetic disease that brings prolongation of the QT interval on an electrocardiogram and leads to syncope and sudden death by a fatal ventricular arrhythmia. In Korea, there have been studies about the clinical characteristics and treatment of LQTS, but there are no studies for the molecular and biological evaluation of its genetic mutation. **Subjects and Methods :** Six nationwide university hospitals and laboratories segregated DNA from the blood of 10 patients diagnosed with LQTS to analyze the genetic mutation. **Results :** Nine out of ten individuals were female. Eight showed genetic mutations. Three had an abnormality in the KvLQT1, 6 in the HERG and 2 had abnormalities in both KvLQT1 and HERG. None had abnormalities in KCNE1 and 2 showed no abnormalities in KvLQT1, HERG or KCNE1. **Conclusion :** Congenital LQTS shows various genetic mutations, and this indicates the necessity for further organized study in more individuals for confirmation of the relationship between the results of clinical diagnosis and genetic analysis. (Korean Circulation J 2004;34(8):813-819)

**KEY WORDS :** Long QT syndrome ; Gene ; Chromosome.

#### 서 론

QT 연장 증후군(long QT syndrome : LQTS)은 임

상적으로 심전도에서 QT 간격이 연장되어 있고, 다형성 심실성 빈맥을 보이는 증후군으로 실신과 급사를 일으킬 수 있는 질환으로 이제까지 선천적인 경우와 약제

논문접수일 : 2003년 9월 17일

수정논문접수일 : 2004년 3월 12일

심사완료일 : 2004년 5월 3일

교신저자 : 김윤년, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194 계명대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (053) 250-7114 · 전송 : (053) 250-7034 · E-mail : ynkim@dsmc.or.kr

나 대사성 장애, 그리고 서맥 등에서 잘 나타나는 후천적인 경우가 있다고 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 이러한 현상들은 세포막에 존재하는 소디움과 포타시움 이온 채널의 장애로 발생한다고 알려져 있으며, 특히 선천성인 경우는 Keating 그룹<sup>3)</sup>에 의해 QT 연장 증후군의 원인이 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며 세포막의 소디움과 포타시움의 수용체에 장애가 발생하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 7가지 유형의 유전자가 보고되어 있으며 각각의 유전자형에 따라 임상양상, 약물에 대한 반응이 달라지는 것으로 알려져 있다. 국내에도 QT 연장증후군에 대한 연구 보고가 있으나 주로 임상에 대한 연구가 대부분이며<sup>4-18)</sup> 유전학적인 원인에 대한 연구는 아직 없다. 이에 저자들은 임상적으로 QT 연장증후군으로 확인된 한국인 환자의 유전적 결함 유형을 밝히고자 한다.

## 대상 및 방법

### 임상연구방법

#### 환자와 가족의 혈액 수집

전국 6개 대학병원에서 QT 연장 증후군으로 확인된 환자 중 유전자 연구에 동의한 31명의 환자와 가족의 혈액을 채취하여 냉동시킨 후, 가능한 빠른 시간에 계명대학교 의과대학 내과학교실과 자연과학대학 생물학과 실험실로 수송하여 DNA를 분리하였고, 이를 냉동 보관하였다. 이 중 10명의 환자와 18명의 가족 혈액에서 DNA 분리가 가능하였으며 10명의 환자 유전자를 분석하였다.

#### 현재까지 밝혀진 QT 연장 증후군의 유전자 분석

현재까지 알려진 LQTS의 유전자로 알려진 5가지의 유전자 변이 중에서, 1형(KvLQT1), 2형(HERG), 5형(KCNE1)에 대한 유전자의 염기를 조사하여 환자의 유전자 염기와 비교함으로써 돌연변이가 발생한 부분을 비교 분석하였다.

### 분자 생물학적 방법

#### 환자와 가족의 유전자 분석

샘플이 수집되는 즉시 genomic DNA를 분리해서 저장하였고, PCR(polymerase chain reaction) 반응으로 각각의 유전자에서 exon을 분리한 다음 분석을 통해 변이를

검색하였다. 아직 한국인에서는 정상 유전자가 분리되어 있지 않기 때문에 환자에서 LQTS 유전자들의 exon을 증폭해내고 염기서열을 완전하게 밝히고자 2번 이상 반복하여 수행하였다. 변이가 발견되면 Keating 그룹<sup>3)</sup>이 보고한 것과 우리 데이터 사이에 어떤 유사성 또는 차이가 있는지 확인하였다. 환자의 데이터만으로는 한국인에 특이적인 변이인지 여부를 확인할 수 없었기 때문에 정상인 68명을 대상으로 유전자 분석을 시행하였다. KvLQT1과 KCNE1은 Keating 그룹과 비교하여 차이가 없었고 HERG 유전자에 2개의 변이(C1605T, A1758G)가 모두 관찰되어 한국인에 특이적인 변이로 확인하였고 환자의 유전자를 동일 방식으로 비교하였다. 각각의 유전자들을 증폭한 primer들은 Keating 그룹이 사용했던 것과 동일하거나 유사하였으며(Table 1)에 다시 정리하여 요약하였다.

### 유전자 분석

Taq DNA polymerase와 dNTP 등 PCR 반응 관련 제품 및 DNA cleaning kit는 인제사이언스(Korea), TakaRa(Japan) 등으로부터 구입하였다. Reverse transcription kit은 Takara(Japan)와 QIAGEN(Germany)의 제품을 사용하였으며 100bp ladder, plasmid isolation kit, pGemT-easy vector는 Promega(USA)에서 구입하였다. PCR primer는 (주)바이오니아(Korea)에 의뢰하여 제작하였고 DNA의 염기서열은 (주)마크로젠(Korea)에 의뢰하여 결정하였다.

혈액은 매 실험 당 200 uL씩 채혈하였고 이로부터 genomic DNA를 추출하였다. 요약하면 혈액 200 uL를 hemolysis buffer(155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM KHCO<sub>3</sub>, 0.1 mM EDTA)와 잘 섞어 반응시킨 다음 10% SDS 용액과 proteinase K(10 mg/mL)를 처리하여 37°C에서 15~18시간 반응시켰다. Phenol과 chloroform으로 2회 가볍게 추출한 다음 1/10배의 3M sodium acetate (pH 5.2)와 2배의 ethanol을 첨가하여 실처럼 분리되는 DNA 가닥을 U자형으로 구부린 유리막대로 건져내었다. 건져낸 DNA는 멸균수에 녹인 다음 UV spectrophotometer를 사용하여 농도를 측정하였고 사용할 때 까지 4°C에 보관하였다. DNA의 농도는 1.0% agarose gel을 사용하여 전기영동한 후 DNA band의 선명도를 육안으로 관찰해 genomic DNA의 quality(genomic DNA의 크기 또는 순도)를 확인하였다.

혈액에서 분리한 genomic DNA를 주형으로 하고, 해

당 유전자의 exon을 증폭해낼 수 있는 primer들을 이용해 PCR 반응하였다. 반응액의 조성은 template DNA 10 μL(25~50 ng), 10X PCR 반응 buffer 5 uL(750 mM Tris-Cl, 150 mM Ammonium Sulfate, BSA 1 mg/ml, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 9.0), dNTP 2.5 uL(dATP, dCTP, dGTP, TTP 각각 25 mM), Taq DNA polymerase 1 uL, primer 10 pmol, template DNA 10 ng를 사용하였다.

**Table 1.** Primers for extract the exon in genomic DNA

A. KvLQT1			
Exon	Sense/antisense	Size (bp)	Annealing (°C)
1	CTGCCCTCGCTGCAGCTC GCCGGGTCTAGGTCACC	334	45
1-1	CGCCGCGCCCCCAGTTC CAGAGCTCCCCACACCAG	224	47
2	ATGGGCAGAGGCCGTATGCTG ATCCAGCCATGCCCTCAGATGC	165	42
3	GTTAACACGGTTCAGGGCTGA CTTCTGGCTGGAAACCTGG	256	42
4	CTCTCCCTGGGCCCTGGC TGCAGGGGAGCTTGCGCACAG	170	42
5	TCAGCCCCACACCATCTCC CTGGGCCCTACCCCTAACCC	154	45
6	TCCGGAGCCCCGACACTGTGT TGTCTGCCACTCCTCAGCCT	238	55
7	TGGCTGACCACTGTCCC CCCCAGGACCCCAGCTGCCAA	195	42
8	GCTGGCAGTGGCTGTGGA AACAGTGACCAAAATGACAGTGAC	191	42
9	TGGCTCAGCAGGTGACAGC TGGTGGCAGGTGGCTACT	185	42
10	GCTGGCAGACGATGTCCA CAACTGCCAGAGGGTCT	216	47
11	CTGCCCCACACTTCTC TGAGCTCCAGTCCCCTCAG	195	47
12	TGGCCACTACAATCTC GCCACACCCCTCCACTA	222	45
13	GGCACAGGGAGGAGAAGTG CGGCACCGCTGATCATGCA	216	45
14	CCAGGGCCAGGTGTGACTG TGGGCCAGAGTAAGTGACA	119	45
15	GGCCCTGATTGGGTGTTTA GGACGCTAACAGAACAC	135	47
16	CACCACTGACTCTCGTCT CCATCCCCAGCCCCATC	297	47

**Table 1.** Continued

B. HERG			
Exon	Sense/antisense	Size (bp)	Annealing (°C)
1	GGGCCACCCGAAGCCTAGT CCGTCCCCCTGCCAAAGC	298	47
1-1	CCGCCCCATGGGCTCAGG TTGACCCCGCCCCCTGGTCGT	162	52
2	GGTCCCCGTACGCCACTCT TTGACCCCGCCCCCTGGTCGT	312	52
3	GGGCTATGTCCCTCCACTCT AGCCTGCCCTAAAGCAAGTACA	213	52
4	CTCCGGGGCTGCTCGGGAT CACCAGCGCACGCCGCTCCT	284	47
4-1	GCCATGGACAACCACGTGGCA CCCAGAACATGCAAGCAGCCTG	339	47
5	GGCCTGACCAACGCTGCCTCT CCCTCTCCAAGCTCCTCCAA	293	47
6	CAGAGATGTATCGCTCCTG CAGGGTAGGCCACACTCGGTAG	295	47
6-1	TCCCTGCTGAAGGAGACGGAAG TACACCACCTGCCCTTGCTGA	296	55
7	TGCCCCATCAACGGAATCTGC GAAGTAGAGCGCCGTACACATAC	333	52
7-1	GCCTGGGCCGCCCTCCATCAA AGTTCTCCAACCTGGGTIC	210	47
8	GCAGAGGCTGACGGCCCCA ACTTGTGCTGTGCCAAGAG	321	52
9	ATGGTGGAGTGGAGTGTGGGTT AGAAGGCTCGCACCTCTGAG	390	47
10	GAGAGGTGCCTGCTGCC ACAGCTGAAAGCAGGAGGATG	307	47
11	GGGCCCTGATACTGATTTGTT GCCCTGTGAAGTCCAAAAAGC	372	47
11-1	CCCTGATACTGATTTGTT CACCCCGCCCTCCAGCTCC	193	42
12	TGAGGCCATTCTGTGTTCC GTAGACGACCCACCGCTGCCA	358	52
13	CTCACCCAGCTGCTCTG CACCAGGACCTGGACCAGACT	273	47
14	GTGGAGGCTGTCAGTGT GAGGAAGCAGGGCTGGAGCTT	258	47
15	TGCCCATGCTGTGTATTG CGGCCCCAGCAGCGCCTGATC	232	47

**Table 1.** Continued

C. KCNE1			
Exon	Sense/antisense	Size (bp)	Annealing (°C)
3	CTGCAGCAGTGGAACCTTAATG GTTCGAGTGCTCCAGCTCTTG	264	55
3-1	GGGCATCATGCTGAGCTACAT TTAGCCAGTGGGGTICA	231	52
3-2	GTTCAGCAGGGTGGCAACAT GCCAGATGGTTCAACGACA	281	55

rase 1.25 uL(2.5 units), 중류수 26.25 uL, sense 및 antisense primer를 각각 2.5  $\mu$ L(100 pmoles)씩 섞어 전체 용량을 총 50 uL 되게 하였다. 반응 조건은 pre-denaturation을 94°C에서 5분, denaturation을 94°C에서 15~30초, annealing을 42~52°C에서 30~120초, extension을 72°C에서 15~30초, post-extension을 72°C에서 5분간 실시하였다. Pre-denaturation과 post-extension을 제외한 나머지 반응은 모두 35~40회 실시하였다. PCR 반응물은 미세유리구슬(glass beads)을 이용하여 정제하였고 최종 농도가 200 ng/uL 이상 되도록 조정한 뒤 자동화장치를 이용해 염기서열을 결정하였다.

## 결 과

### 임상적 특성

대상 환자는 10명으로 남자는 1예, 여자는 9예였다. 연령분포는 5세에서 68세였으며 전예에서 QTc 간격은 480 msec 이상으로 연장되어 있었으며 심전도상 Torsade de Pointes가 확인된 예는 6예였다. 또한 T alternans가 확인된 예는 3예, notched T파는 6예, 실신은 전예에서 있었으며 난청 혹은 귀머거리ing 전예에서 없었다(Table 2). 전예가 LQTS 진단기준에 합당하였다.

### 유전자 특성

LQTS 1형인 KvLQT1에 이상을 보인 경우는 환자 10명 중 3명이었다. 염기서열 670번의 Guanine(G) 염기가 cytosine(C) 염기로 변환된 예에서는 아미노산 Glutamic acid(Glu)가 Glutamine(Gln)으로, 722번의 Thymine(T) 염기가 C 염기로 변환된 예에서는 Leucine(Leu)이 Phenylalanine(Phe)으로, 1022번 C 염기가

**Table 2.** Clinical characteristics of the patients

No.	Sex	Age	QT	TdP	T alt	T notch	LHR	Deafness
1	F	19	480	Y	Y	Y	Y	N
2	F	28	640	Y	-	Y	Y	N
3	F	45	640	Y	Y	Y	Y	N
4	F	50	740	Y	-	-	Y	N
5	F	40	560	-	-	-	-	N
6	F	68	780	Y	Y	Y	Y	N
7	F	61	690	-	-	Y	Y	N
8	F	22	520	-	-	-	-	N
9	M	5	600	-	-	-	-	N
10	F	22	520	Y	-	Y	-	N

No.: patient number, QT: QT interval, TdP: documented torsade de pointes, T alt: T alterans, T notch: notched T wave, LHR: low heart rate, F: female, M: male

T 염기로 변환된 예에서는 Alanine(Ala)이 Valine(Val)으로 변환되었으며, 1141번 Adenine(A) 염기가 G로 변환된 예에서는 Threonine(Thr)이 Alanine(Ala)로 변환되었다.

LQTS 2형인 HERG는 환자 10명 중 6명에서 이상 소견을 보였으며 11개의 염기 변화가 관찰되었다. 염기 서열 1463번의 A가 G로 변환되면서 Aspartic acid(Asp)가 Glycine(Gly)으로 변이되었고, 1486번 A 염기가 G로 변환되면서 Threonine(Thr)이 Alanine(Ala)로 변환되었으며, 1502번 A염기가 G로 변환되면서 Asparagine(Asn)이 Serine(Ser)으로 변환되었다. 또한 1547번 T 염기가 A로 변환되면서 Phenylalanine(Phe)이 Tyrosine(Tyr)으로, 1607번 G염기가 T로 변환되면서 Glycine(Gly)이 Valine(Val)으로, 1608과 1609 염기사이에는 G 염기가 삽입되었으며, 1624번 C염기는 G로 변환되면서 Leucine(Leu)이 Valine(Val)으로 변환되었다. 1952번 A염기가 T로 변환된 예에서는 Asparagine(Asn)이 Isoleucine(Ile)으로 변환되었고, 1978번 A염기가 T로 변환된 예에서는 Lysine(Lys)이 생성 중단되었다. 2008번 G염기가 A로 변환된 예에서는 Glycine(Gly)이 Serine(Ser)으로 변환되었다.

10명 중 2명은 LQTS1형과 2형의 유전자에서 동시에 이상을 보였으며, 임상적으로는 LQTS의 진단적 범주에 해당하나 유전자의 변화가 없는 경우도 발견되었다. LQTS의 5형인 KCNE1 유전자에서는 이상 소견을 발견할 수 없었다. LQTS 3형(SCN5A)과 4형(Mink)의 유전자는 본 연구에서 검사하지 않았다(Table 3).

**Table 3.** Genetic characteristics of the patients

No.	Sex	Type I (KvLQT1)	Type II (HERG)	Type V (KCNE1)
1	F	C1022T (Ala-Val)  A1463G (Asp-Gly)  A1502G (Asn-Ser)  A1978T (Lys-Stop)  G2008A (Gly-Ser)		-
2	F	-	G1607T (Gly-Val)  InsG1608-  1609	-
3	F	-	C1624G (Leu-Val)	-
4	F	-	-	-
5	F	T722C (Leu-Phe)	-	-
6	F	-	C1624G (Leu-Val)	-
7	F	-	-	-
8	F	G670C (Glu-Gln)  A1141G (Thr-Ala)	T1547A (Phe-Tyr)	-
9	M	-	-	-
10	F	-	A1952T (Asn-Ile)	-

No.: patient number, F: female, M: male, Ala: alanine, Asp: aspartic acid, Asn: asparagine, Gly: glycine, Glu: glutamic acid, Gln: glutamine, Ile: isoleucine, Lys: lysine, Leu: leucine, Phe: phenylalanine, Ser: serine, Thr: threonine, Val: valine, Tyr: tyrosine, A: adenine, T: thymine, C: cytosine, G: guanine

## 고 찰

선천성 LQTS는 비교적 희귀한 질환으로 소아나 젊은 성인에서 다른 기저 심질환이 없이 실신이나 급사 등이 일어날 수 있다는 점에서 조기 진단이나 예방적인 치료의 중요성이 강조되어 왔다.<sup>4)(5)(10)(13)(14)</sup> LQTS는 다양한 증상을 발현할 수 있고 잦은 실신 등으로 간질로 오인 받는 경우도 있다.<sup>18)</sup> 이러한 다양성 때문에 LQTS의 진단적 기준이 제시되어 있으나<sup>19)</sup> 증상의 발현이 없는 경우에는 진단에 어려움이 많다.

선천성 LQTS의 진단에 분자생물학적 연구방법의 도입은 Keating 그룹<sup>3)</sup>에 의해 처음 시도되었으며 그 후

최근 많은 연구들에 의해 선천성 LQTS를 특정 유전자 변이로 설명하게 되었다. 그러나 임상적으로 선천성 LQTS로 진단된 환자에서 유전자 변이는 약 30~50%정도 발견된다고 한다.<sup>20)(21)</sup> 본 연구에서도 임상적으로 LQTS 된 진단된 2예가 비록 제한된 검사이기는 하나 변이가 발견되지 않았다.

선천성 LQTS는 임상적으로 난청의 유무에 따라 Romano-Ward 증후군과 Jervell-Lange-Nielsen 증후군으로 나누며 분자 생물학적 검사법에 의한 유전자 변이에 따라 7가지 형태로 분류한다. Splawski 등<sup>22)</sup>의 연구에 의하면 1형(KvLQT1 혹은 KCNQ1)이 전체 변이의 42%, 2형(HERG 혹은 KCNH2)은 45%, 3형(SCN5A)은 8%, 5형(KCNE1)은 3%, 6형(KCNE2)은 2%의 분포를 보인다고 하여 1형과 2형이 87%를 차지하였다. 또한 Schwartz 등<sup>23)</sup>은 1형은 55%, 2형은 35% 그리고 3형은 10%로 1형과 2형이 90%를 차지한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 1형은 3예(30%)에서 2형은 6예(60%)에서 변이가 있었으며 2예에서는 1형과 2형이 동시에 존재하였다. Splawski 등<sup>22)</sup>의 연구의 결과와 비교해 보면 KvLQT1의 1022번 C 염기가 T 염기로 변환된 예가 본 연구와 동일한 변이 부위였고, HERG의 1951–1952 삭제부위가 본 연구에서는 1952번 A 염기가 T 염기로 변환되었다. 기존 연구의 결과와 본 연구사이의 빈도의 차이는 본 연구가 타 연구에 비해 비교적 적은 예 수에서 추출된 결과로 생각되며 향후 많은 예에서 연구를 진행해보아야 할 것이다. 1형의 유전자(KvLQT1 혹은 KCNQ1)는 11p15.5에 존재하며 포타시움 이온 채널에 이상을 초래하며,<sup>24)</sup> 2형의 유전자(HERG 혹은 KCNH2)는 7q35–36에 존재하며 1형과 같이 포타시움 이온 채널에 이상을 초래한다.<sup>25)(27)</sup> 3형의 유전자(SCN5A)는 3p21에 존재하며 소디움 이온 채널에 이상을 초래하고<sup>28)(29)</sup> 4형의 유전자(ankyrin-B 혹은 ankyrin 2)는 4q25–27에 위치하며 이온 채널과는 연관이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>30)</sup> 5형의 유전자(minK 혹은 KCNE1)는 21q22.1–22.2에 위치하고 포타시움 이온 채널에 이상을 초래하며,<sup>31)(32)</sup> 6형의 유전자(MiRP1 혹은 KCNE2)는 21q22.1에 위치하며 포타시움 이온 채널에 이상을 초래하며,<sup>33)</sup> 7형의 유전자(KCNJ2)는 17q23.1–24.2에 위치하고 포타시움 이온 채널에 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>34)</sup>

본 연구의 내용은 첫째, 계명대학교 순환기내과를 통

해 가능한 여러 병원으로부터 임상적으로 판명된 환자 샘플을 모으도록 하고, 둘째, 이로부터 LQTS 유전자변이를 분석하여 데이터를 확보하고, 셋째, 이에 기초한 유전자 차원에서의 진단 방법을 각각으로 시도한 것이다. 가능한 많은 환자로부터 혈액 샘플을 수집하는 것이 첫 번째 관건이나 병원마다 환자 관리체계가 다르고, 아직 서로 교류가 없어 어려움이 존재하여 향후 한 센터 중심으로 협조 의뢰하는 것이 본 질환의 진단과 연구에 도움이 될 것이다. 샘플은 수집되는 즉시 genomic DNA를 분리해서 저장하고, PCR 반응으로 각각의 유전자에서 exon을 일일이 분리한 다음 염기서열을 결정하였다. 아직 한국인에서는 정상 유전자가 분리되어 있지 않기 때문에 환자에서 LQTS 유전자들의 exon을 모두 증폭해내고 염기서열을 완전하게 밝히고자 하였다. 변이가 발견되면 Keating 그룹이 보고한 것과 우리 데이터 사이에 어떤 유사성 또는 차이가 있는지 확인하였다. 한 사람이 여러 종류의 변이를 동시에 갖고 있기도 하였다. 본 연구에서 관찰된 변이가 한국인에 특이적인 변이 즉 유전자 다형성인지를 알기 위해 심전도상 정상인 68명을 대상으로 유전자 분석을 시행하여 모두에서 HERG 유전자에 2개의 변이(C1605T, A1758G)가 발견되었으며 이는 질병과 관련된 변이가 아니고 한국인의 유전자 다형성임을 알 수 있었다. 그러나 본 연구는 LQTS 환자가 보인 유전자변이를 관찰한 것이고 질병과 직접적인 관련이 있는 변이인지는 입증하지 못해 향후 이에 대한 연구로 세포배양검사, 유전자의 knock out 검사 등에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 선천성 LQTS는 흔치 않는 질환으로, 특히 임상 증상이 발현되지 않는 환자에는 진단 상에 어려움이 있어 좀 더 간편하고 신속한 결과를 낼 수 있는 분자생물학적 방법이 개발되어 더욱 많은 유전자 변이들이 밝혀져 보다 개개 원인 유전자의 변이에 따른 개별화된 치료가 필요로 하며 증상이 발현되지 않은 가족에 대한 선별검사를 시행하여 예방적 치료나 교육을 실시하여야 할 것이다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

선천성 LQTS는 심전도 검사상 QT 간격의 연장 및 치명적 심실성부정맥 발생으로 실신, 급사 등의 원인되

고 있는 유전적 요인이 관여하는 질환이나 국내에서는 임상적 특성이나 치료에 대한 단편적인 보고는 있으나 분자 생물학적 유전자 변이에 대한 연구는 없다.

### 방 법 :

1999년 전국 6개 대학병원에서 진단된 LQTS 10명 환자의 혈액을 채취하여 DNA를 분리하고 유전자변이를 분석하였다.

### 결 과 :

10명의 환자 중 여자는 9명이었으며, 8명에서 유전자 변이가 있으며 3명은 KvLQT1 유전자에서 6명은 HERG 유전자에 이상이 있었으며 KCNE1 유전자는 전예에서 이상이 없었으며 2명은 KvLQT1과 HERG에 동시에 이상이 있었으며 2예에서는 KvLQT1, HERG, 그리고 KCNE1에 이상이 없었다.

### 결 론 :

선천성 LQTS는 유전자 변이가 다양하여 향후 더 많은 예에서 체계적인 연구가 필요하며 유전자의 변이와 선천성 LQTS의 인과 관계에 대한 연구가 필요하다.

**중심 단어 :** QT 연장 증후군 ; 유전자 ; 염색체.

---

본 논문은 1999년 대한순환기학회 산학협동연구비와 한국과학재단 지역대학우수과학자지원사업(2000-1-210-00-001-2)의 부분적 보조로 이루어졌음.

## REFERENCES

- 1) Wehrens XH, Vos MA, Doevedans PA, Wellens HJ. *Novels insights in the congenital long QT syndrome*. Ann Intern Med 2002;137:981-92.
- 2) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. *The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications*. Eur Heart J 2000;21:1216-31.
- 3) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. *A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome*. Cell 1995;80: 795-803.
- 4) Kim JH, Nam GB, Kim HK, Rhee KS, Han KH, Choi KJ, Ko JK, Park IS, Kim YH. *Clinical and electrocardiographic features of patients with congenital long QT syndrome*. Korean Circ J 2002;32:798-806.
- 5) Jeon KH, Back YW, Chung HK, Cha TJ, Cho SR. *A case of congenital long QT syndrome with pseudo-atrioventricular block*. J Korean Soc Neonatol 1999;6:263-7.
- 6) Hong NK, Jung TE, Lee JC, Han SS, Lee DH. *Left thoracic sympathetic ganglionectomy with thoracoscope for the treatment of the long QT syndrome*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:766-9.
- 7) Park TK, Lee JK. *Clinical experience for a patient with*

- long QT syndrome. J Korean Pain Soc 2000;13:115-8.*
- 8) Kweon SH, Jee DL, Song SO. *Left stellate ganglion block prior to induction of anesthesia for surgical sympathectomy in a patient with long QT syndrome. Korean J Anesthesiol 2000;39:265-9.*
  - 9) Shin CS, Lee YW, Kim JL, Jung CI, Lee JB. *Thoracoscopic T2 sympathectomy effects on QT interval. Korean J Anesthesiol 2000;38:76-80.*
  - 10) Choi KJ, Lee CW, Kim JJ, Kim YH. *Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy in a patient with the long QT syndrome. Korean Circ J 1996;26:1198-203.*
  - 11) Lee CW, Kim JJ, Song JK, Park SW, Park SJ, Lee JK. *Magnesium sulfate in the treatment of torsade de pointes. Korean Circ J 1994;24:617-23.*
  - 12) Joo CU, Kim YJ, Mun SK, Chae SW. *Effects of cisapride on action potential duration and on ATP-sensitive K channel in Guinea pig ventricular muscles. J Korean Pediatr Soc 1999;42:953-8.*
  - 13) Kim IJ, Kim BJ, Ma JS. *Two cases of 2:1 atrioventricular block in infants with idiopathic long QT syndrome. J Korean Pediatr Soc 1999;42:1317-21.*
  - 14) Hwang JH, Kim HB. *A case of congenital long QT syndrome with recurrent syncope. J Korean Pediatr Soc 2000;43:725-9.*
  - 15) Hiraoka M. *Function abnormalities of HERG mutations in long QT Syndrom2 (LQT2). Korean J Physiol Pharmacol 2001;5:367-71.*
  - 16) Carmeliet E. *Congenital LQT syndromes: from Geno to Torsade de Points. Korean J Physiol Pharmacol 2002;6:1-8.*
  - 17) Jeon DS, Kim JH. *Electrocardiographic characteristics of acquired long QT syndrome induced by cesium chloride in normal dog. J Catholic Med Collage 1994;47:185-93.*
  - 18) Kim YJ, Ko JK, Park IS, Ko TS. *A case of idiopathic long QT syndrome presenting as epilepsy. J Korean Child Neurol Soc 1999;6:388-93.*
  - 19) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. *Diagnostic criteria for the long QT syndrome. Circulation 1993;88:782-4.*
  - 20) Viskin S. *Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999;354:1625-33.*
  - 21) Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. *The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. N Engl J Med 1992;327:846-52.*
  - 22) Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT. *Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLTQ1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation 2000;102:1178-85.*
  - 23) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. *Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 2001;103:89-95.*
  - 24) Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. *Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLTQ1 mutations cause cardiac arrhythmia. Nat Genet 1996;12:17-23.*
  - 25) Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, Splawski I, Lehmann MH, Li H, Timothy K, Taggart RT, Schwartz PJ, Vincent GM. *Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence of further heterogeneity. Nat Genet 1994;8:141-7.*
  - 26) Furutani M, Trudeau MC, Hagiwara N, Seki A, Gong Q, Zhou Z, Imamura S, Nagashima H, Kasanuki H, Takao A, Momma K, January CT, Robertson GA, Matsuoaka R. *Novel mechanism associated with an inherited cardiac arrhythmia: defective protein trafficking by the mutant HERG (G601S) potassium channel. Circulation 1999;99:2290-4.*
  - 27) Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gartman E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z. *Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. Circulation 2002;105:794-9.*
  - 28) Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. *SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. Cell 1995;80:805-11.*
  - 29) Wei J, Wang DW, Alings M, Fish F, Wathen M, Roden DM, George AL Jr. *Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na<sup>+</sup> channel. Circulation 1999;99:3165-71.*
  - 30) Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, du Bell WH, Song LS, Haurogne K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, le Marec H, Bennett V. *Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. Nature 2003;421:634-9.*
  - 31) Duggal P, Vesely MR, Wattanasirichaigoon D, Villafane J, Kaushik V, Beggs AH. *Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of long-QT syndrome. Circulation 1998;97:142-6.*
  - 32) Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguineti MC, Keating MT. *Mutations in the hminK gene causes long QT syndrome and suppress I-Ks function. Nat Genet 1997;17:338-40.*
  - 33) Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA. *MiRPI forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. Cell 1999;97:175-87.*
  - 34) Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, Bendahhou S, Kwiecinski H, Fidzianska A, Plaster N, Fu YH, Ptacek LJ, Tawil R. *Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). J Clin Invest 2002;110:381-8.*